

痰湿体质与肿瘤的相关性探讨

姚海强 王济 李玲孺 张曾亮 陈禹 孙冉冉 赵时鹏 李长明 武彦伶 王琦

【摘要】 痰湿体质是多种代谢紊乱性疾病的共同土壤,痰湿体质与肿瘤也具有高度的相关性。首先,痰湿体质与肿瘤具有诸如生活习惯、年龄、以及遗传等相似的影响因素;其次痰湿体质与肿瘤具有痰饮内停、痰瘀互结等共同的中医病机;第三,痰湿体质与肿瘤具有诸如炎症反应、胰岛素抵抗以及氧化应激等共同的分子机制;另外,肥胖、糖尿病等痰湿体质的多种易患疾病又都与肿瘤具有密切关联。在当今“4P”医疗模式以及“精准医疗”的背景下,运用痰湿体质的理论对肿瘤进行研究,既注重基于体质群类趋同性的群体性预防,同时又强调基于个体差异性的个体化诊治,具有重要意义。

【关键词】 痰湿体质; 肿瘤; 相关性

【中图分类号】 R730.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.05.021

在中医体质学中,体质的概念是指在人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质。作为中医九种体质之一,痰湿体质是指由于津液运化失司,脾不散精,精微物质运行输布障碍与转化失调,痰湿凝聚、互蕴,迁延日久而逐渐形成的以黏滞重浊为主的偏颇体质状态^[1]。不同的体质类型具有不同的疾病易罹性,并与其病情转归及预后具有密切关系,痰湿体质由于其代谢紊乱的病理特点,容易造成痰浊内停,日久可致痰瘀互结,易发诸如肥胖、代谢综合征、糖尿病、高脂血症、心脑血管疾病等等,然而痰湿体质与某些肿瘤的发病亦具有密切关系,值得深入探讨。调查研究显示,2型糖尿病合并肿瘤患者其中医体质分布,痰湿体质者占28%而位居第一^[2],另有多项流行病学研究证实痰湿体质是恶性肿瘤的高发体质类型^[3-4]。本文拟从影响因素、

中医病机、分子机制以及联合发病的角度探讨痰湿体质与肿瘤之间的密切关系。

1 痰湿体质与肿瘤具有相似的影响因素

痰湿体质的产生与肿瘤的发病具有类似的影响因素及基本规律。

首先,生活习惯。中医体质学“环境制约论”认为体质的形成与生活习惯的关系非常密切,而饮食习惯对于痰湿体质的形成则尤为重要。若饮食不节,嗜食肥甘厚味,可酿湿生痰导致痰湿阻滞,进而引起中焦运化不健水液代谢失调,更可加重痰浊水饮停聚的病理状态从而导致痰湿体质的形成。如沈金鳌《杂病源流犀烛·痰饮源流》:“饮啖过度,好食油面猪脂,以致脾气不利,壅滞为痰。”又如吴谦《医宗金鉴·痰证门》:“痰者,水谷所化之津液不能四布,留于胸中而成者也。多因饮食无节,或乳食过食厚味,脾胃不能运化而生。”饮食不节也是多种恶性肿瘤尤其是消化系统肿瘤的重要致病因素,如过食肥甘,高动物蛋白、高脂肪、高糖以及低纤维素饮食是结肠癌发病的重要因素^[5],另外喜热烫饮食以及腌制食物与食管癌的发病密切相关,喜烟熏及烘烤类食物与胃癌发病关系密切,烟酒及运动等生活习惯也是导致痰湿体质和肿瘤发病的共同影响因素^[6]。

其次,遗传因素。中医体质学“禀赋遗传论”认为不同个体的体质特征分别有着各自不同的遗传背景,这种由遗传背景所决定的体质差异是维持个体体质特征相对稳定性的

基金项目:国家自然科学基金(81030064);北京中医药大学在读研究生项目(2015-JYB-XS006);北京中医药大学中青年教师项目(2015-JYB-JSMS004,2015-JYB-JSMS005)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[姚海强(博士研究生)、王济、李玲孺、张曾亮、陈禹、孙冉冉(博士研究生)、赵时鹏、李长明、武彦伶、王琦]

作者简介:姚海强(1986-),2013级在读博士研究生。研究方向:体质分类与体病相关机制研究。E-mail:simonyhq@yeah.net

通讯作者:王琦(1943-),硕士,国医大师,教授。研究方向:体病相关的分子机制研究。E-mail:wangqi710@126.com

一个重要因素。如元代医家王珪《泰定养生主论》有道:“父母俱有痰疾,我稟此疾,则与生俱生也。”又如《幼幼集成·胎病论》载:“胎肥者,儿生下遍身肌厚,肉色通红,面色亦红,而黑睛多,时时生痰”“是亦在胎时,母食甘肥湿热太过,流入胞中,以致形质虚肥。”可知痰湿体质的形成与先天禀赋密切相关。肿瘤的发病与遗传因素也同样具有高度的相关性,家族史即为肿瘤遗传易感性的一个最明显的临床特征,随着近年来人类基因组计划以及肿瘤表观遗传学研究,不断深化了对于肿瘤遗传特性的研究^[7]。

第三,年龄因素。痰湿体质的形成与年龄因素也有一定的关系,中医体质学“生命过程论”认为体质是一个随着个体发育的不同阶段而不断演变的生命过程。随着年龄的增长脏腑功能出现衰弱,脾胃运化功能减退容易导致津液代谢紊乱,而导致痰湿停聚。另外肿瘤的发病率也随着年龄的增长而升高,二者具有密切关系。

痰湿体质的形成与肿瘤的发病,从生活习惯、遗传以及年龄等方面具有相似的影响因素,而这也分别与中医体质学基本原理的“环境制约论”“先天禀赋论”以及“生命过程论”相吻合,可知二者具有内在的相关性。

2 痰湿体质与肿瘤具有共同的中医病机

痰湿体质的病理机制主要是由于津液代谢障碍,脾胃运化不健,精微物质运行输布障碍与转化失调,导致痰饮湿浊蕴结体内,而形成的一种体质特点,故可知痰湿体质的病机要素主要是痰饮邪气为患,而痰浊结聚同时也是肿瘤的重要病机之一^[8]。如朱丹溪《局方发挥》论曰:“自气成积,自积成痰”“又行痰挟瘀血,遂成窠囊。”高秉钧《疡科心得集》载:“癭瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成也。”痰饮是由于体内津液输布失常,水湿凝聚而成,既是病理产物而同时又是致病因素。若脏腑气机升降出入失调,气滞血瘀,痰饮蕴结,日久可致痰瘀互结,搏聚不散,壅滞血脉,遂可发为有形之癌瘤。另外肿瘤所具有周身转移的特点,也与痰饮的流动特性有关,《杂病源流犀烛》论痰饮“其为物则流动不测,故其为害,上致巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有”。虽然肿瘤的发病除痰饮外,还与气滞、血瘀、毒邪以及正虚等病机相关,诸多因素常相兼夹,然而由于痰饮邪气具有黏滞重浊的特性,故而诸多病理要素常常因为痰饮的存在而相互胶结难解,使得肿瘤的治疗颇为棘手,此外又因为痰饮流动不测的特点而传变转移。

痰饮邪气为肿瘤发病及转移过程中的重要病机要素,而痰湿体质则是以痰湿内蕴为其体质特点,痰郁日久阻塞络脉,气血运行不畅,可致瘀血内生,痰湿体质亦常可伴有痰瘀互结,从而在某种程度上为肿瘤的滋生提供了适宜的土壤,据此可推知痰湿体质人群具有易发肿瘤的倾向性。

3 痰湿体质与肿瘤具有相关的分子机制

3.1 炎症反应

大量研究证实炎症反应是肿瘤发病的重要机制之一,炎

症反应可刺激肿瘤释放多种可促进肿瘤生长的细胞因子,炎症微环境有利于肿瘤的生长,是所有肿瘤的必要条件^[9]。肿瘤的微环境可以驯化许多免疫细胞,以促进其自身的增生而非杀伤作用,而炎症反应也会影响宿主对肿瘤的免疫应答。肿瘤的发生大多数与体细胞突变有关,炎症反应微环境能增加突变频率,并且还可提高突变细胞的增殖能力。另外肿瘤血管的形成以及肿瘤的转移也都与炎症反应关系密切^[10]。

本课题组通过对痰湿体质以及平和体质志愿者采用 Luminex 液相芯片技术检测外周血清样本,发现痰湿体质组血清肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白以及单核细胞趋化蛋白-1 高于平和体质组,差异有统计学意义。通过检测基因表达发现,与炎症反应密切相关的 CD86、THBS1、CCL5、ICAM1、TNFRSF8 等基因异常表达,说明痰湿体质未病人群已处于慢性低度炎症状态^[11]。

3.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是代谢综合征发病的共同中心环节,同时也是多种肿瘤发病的重要病理生理基础之一,更有学者指出代谢综合征不仅包括一般的代谢性疾病,同时也包括乳腺癌、胰腺癌、肝癌、胆囊癌和直肠癌等常见的恶性肿瘤^[12]。胰岛素抵抗引发肿瘤的机理是由于胰岛素以及胰岛素样生长因子-1 作为一种多功能的激素类蛋白质,不仅具有代谢调节功能,还可以促进性激素的合成同时降低性激素结合球蛋白水平,从而促使雌激素和其他肿瘤促进因子水平增高,促进肿瘤细胞的生长。研究发现多种肿瘤伴有胰岛素抵抗,另一方面胰岛素抵抗又可促进某些肿瘤的发生及发展,二者具有密切关系^[13]。

本课题组前期研究发现痰湿体质与平和体质相比也较容易出现胰岛素抵抗状态,并且痰湿体质与胰岛素抵抗在基因层面也存在着多种相关因素。研究显示痰湿体质 JAK2、STAT3、SOCS-3、SH3GLB2 等基因表达上调,JAK/STAT 通路激活,与胰岛素抵抗具有密切关系。另外痰湿体质具有 PI3K-Akt 信号通路上异常基因表达,该通路不仅是胰岛素抵抗的主要信号通路,并且也与肿瘤的发生存在着相关性^[14]。

3.3 氧化应激

氧化应激也是与肿瘤发病相关的机制之一,通过检测胃肠道肿瘤患者血浆中活性氧类物质、抗氧化酶防御系统以及脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 DNA 氧化损伤生物学标志物 8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHDG)水平,发现胃肠道肿瘤患者体内活性氧成分增高,抗氧化酶降低,氧化损伤产物增加,过高的氧化应激水平参与胃肠道肿瘤的发生^[15]。并且氧化应激还可造成 DNA 链断裂、碱基修饰、DNA-DNA 交联和 DNA-蛋白质交联等多种形式的 DNA 损伤,并可引起 DNA 甲基化改变,最终可能导致肿瘤发生^[16]。

本课题组前期研究发现与平和体质相比痰湿体质人群中脂质氧化损伤产物 MDA、氧化性低密度脂蛋白(oxidatively modified low density lipoprotein, ox-LDL)、8-OHDG 表达增高,超氧化物歧化酶是其敏感指标,进一步研究显示痰湿体质人

群超氧化物歧化酶基因表达明显下调,痰湿体质在未病状态下已经出现氧化应激现象^[17]。

综上所述,炎症反应、胰岛素抵抗以及氧化应激在肿瘤发病过程中起到重要作用,然而痰湿体质在未病状态下已经出现这些病理状态,二者具有多种共同的分子机制,为二者的相关性提供了微观依据。

不同的体质类型具有不同易患疾病谱,痰湿体质具有诸多代谢性紊乱疾病的高度易罹性,然而研究显示痰湿体质的多种易患疾病又都与肿瘤具有高度的相关性。如肥胖与代谢综合征是痰湿体质的高发病症,然而同时也是肿瘤的重要危险因素,如肥胖与绝经后妇女的乳腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、食管腺癌等具有明确的相关性^[18];糖尿病也是痰湿体质人群的高发病种,研究显示糖尿病与多种恶性肿瘤存在着高度的相关性,如肝癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、胰腺癌等^[19]。由此可知痰湿体质的多种易患疾病与肿瘤具有密切关系,从而可从侧面反证痰湿体质与肿瘤二者之间的相关性,由此可推论痰湿体质不仅是诸多代谢紊乱性疾病,而同时也是肿瘤共同的发病土壤。

4 从体质研究肿瘤的意义及展望

当今社会肿瘤的发病率在全球范围内呈逐渐升高的趋势,恶性肿瘤已经成为人类因疾病所致死亡的首要原因,然而中西医学对于肿瘤确切有效的治疗措施却相对较为匮乏,由于肿瘤的发病及预后特点,对于肿瘤的治疗对全球各国造成了巨大的经济负担,并引起了诸多的社会问题^[20]。随着近年来“4P”[(Personalized(个体)、Predictive(预测)、Preemptive(干预)、Participatory(参与)]医学模式的兴起以及“精准医疗”计划的提出,在当前的医疗背景下对于疾病的防治,群体性的预防以及个体化的诊疗显得尤为重要,对于肿瘤的研究则更是如此,这也是整个医学界所要亟待解决共同难题,而中医体质学由于其自身独特的学术视角及学术理念,对于这一科学命题可做出较好的策应。因为中医体质学对于疾病的防治,既注重基于体质群类趋同性的群体性预防,同时又强调基于个体差异性的个体化诊治,可较好地协调群体性与个体性之间的矛盾,既可践行中医“治未病”的学术理念,又可体现中医个体化治疗的学术特色,对于肿瘤领域的研究具有重要的学术意义以及现实意义。

然而学术界关于痰湿体质与肿瘤相关性的直接研究尚较为欠缺,目前仅是停留于假说层面,需从多角度结合多学科的方法来进一步探讨。首先在临床中可开展流行病学调查,进行相关性的统计分析,从横向空间分布角度提供临床现象层面的确切证据;其次可对痰湿体质人群以平和体质者作为对照进行前瞻性队列研究,以纵向时间演变的角度探索痰湿体质与肿瘤的发病风险;第三,借助于分子生物学中基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等多种方法来进行深入研究,并以功能实验的方法来进行验证,探索痰湿体质与肿瘤发病二者之间的分子机制,为临床的早期诊断以及有效预防提供特异的生物标记物,并结合中医体质学的角度为

治疗提供新的思路以及有效的治疗靶标。

参 考 文 献

- [1] 王琦,叶加农,朱燕波,等. 中医痰湿体质的判定标准研究[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(2): 73-75.
- [2] 孟晓嵘,骆杰伟,郑姜钦,等. 2 型糖尿病合并肿瘤患者中医体质类型及与糖类抗原 CA199 的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1963-1965.
- [3] 封颖璐,李露嘉,叶勇,等. 军队离退休人员恶性肿瘤与体质的关联性[J]. 解放军医院管理杂志, 2013, 20(6): 557-559.
- [4] 杨必安,遆保忠. 四种中医体质偏颇与肿瘤筛查及其康复的关联性研究[J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 169.
- [5] 杜永红,金黑鹰. 饮食因素在结直肠癌肿瘤预防中的作用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(4): 791-792.
- [6] 谢会平,毛应明,裴建奎,等. 1816 例消化道恶性肿瘤与生活习惯的相关性研究[J]. 卫生职业教育, 2013, 31(11): 119-120.
- [7] Clifford S C. Cancer genetics: Evolution after tumour spread[J]. Nature, 2012, 482(7386): 481-482.
- [8] 崔应珉,刘明,李娟娟. 从痰论治恶性肿瘤[J]. 中医学报, 2010, 25(2): 205-207.
- [9] Coffelt S B, de Visser K E. Cancer: Inflammation lights the way to metastasis[J]. Nature, 2014, 507(7490): 48-49.
- [10] 赵敏. 炎症反应在肿瘤发生发展过程中的作用[J]. 吉林医学, 2014, 35(7): 1488-1490.
- [11] 郑璐玉. 痰湿体质人群炎症相关机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [12] 张霞,任颖. 胰岛素抵抗与肿瘤[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 5(10): 1088-1091.
- [13] Farrell G. Insulin resistance, obesity, and liver cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(1): 117-119.
- [14] 杨玲玲. 痰湿体质人群胰岛素抵抗相关因子表达研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [15] 张焱,马双余,孙晓力. 胃肠道肿瘤患者机体氧化应激状态的研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(6): 793-796.
- [16] 刘雄雄,李强. 氧化应激引起的遗传变化和 DNA 甲基化改变在肿瘤发生中的作用[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2013, 31(6): 3-10.
- [17] 李玲孺. 痰湿体质与肥胖亚型的相关性及其易发代谢综合征的氧化应激机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [18] Balaban S, Lee L S, Schreuder M, et al. Obesity and cancer progression: Is there a role of fatty acid metabolism? [J]. Biomed Res Int, 2015, (2015): 1-17.
- [19] Tsilidis K K, Kasimis J C, Lopez D S, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies[J]. BMJ, 2015, (350): g7607.
- [20] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

(收稿日期: 2015-06-18)

(本文编辑: 蒲晓田)